ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 25 mg cápsulas blandas
Ofev 100 mg cápsulas blandas
Ofev 150 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ofev 25 mg cápsulas blandas
Una cápsula blanda contiene 25 mg de nintedanib (como esilato).
Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula blanda de 25 mg contiene 0,3 mg de lecitina de soja.

Ofev 100 mg cápsulas blandas
Una cápsula blanda contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).
Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula blanda de 100 mg contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

Ofev 150 mg cápsulas blandas
Una cápsula blanda contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).
Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula blanda de 150 mg contiene 1,8 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Ofev 25 mg cápsulas blandas
Ofev 25 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda ovaladas, opacas y de color naranja (de aproximadamente 8 × 5 mm), con la impresión en un lado en negro de "25".

Ofev 100 mg cápsulas blandas
Ofev 100 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón (de aproximadamente 16 × 6 mm), marcadas en un lado con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "100".

Ofev 150 mg cápsulas blandas
Ofev 150 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón (de aproximadamente 18 × 7 mm), marcadas en un lado con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "150".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Ofev también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo (ver sección 5.1).

Ofev está indicado en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad para el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas (ver

las secciones 4.2 y 5.1).

Ofev está indicado en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos: El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades para las que está aprobado Ofev.
Pacientes pediátricos: El tratamiento debe iniciarse solo tras la intervención de un equipo multidisciplinar (clínicos, radiólogos, patólogos) con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes.

Posología

Adultos

- *Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)*
- *Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo*
- *Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia.
La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis
Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de Ofev (ver las secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos). Si un paciente adulto no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Si la diarrea, las náuseas y/o los vómitos persisten a pesar de un tratamiento de apoyo adecuado (que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos). En caso de diarrea, náuseas y/o vómitos intensos persistentes a pesar del tratamiento sintomático, se debe suspender el tratamiento con Ofev (ver sección 4.4).

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Para las recomendaciones específicas de reducción de la dosis para el manejo de las reacciones adversas en la población pediátrica, ver Tabla 1.

Niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad

- *Tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas*
- *Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

Se debe supervisar periódicamente el crecimiento y se recomienda evaluar la alteración de los cartílagos epifisarios mediante un estudio de imagen ósea anual en pacientes que tengan las epífisis abiertas. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten signos de afectación del crecimiento o de alteraciones en los cartílagos epifisarios (ver las secciones 4.4 y 4.8).
Se debe realizar una exploración dental oral periódicamente al menos cada 6 meses hasta que haya finalizado el desarrollo de la dentición (ver las secciones 4.4 y 4.8).

La dosis recomendada de Ofev para los pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años de edad se basa en el peso del paciente y se administra dos veces al día, con una diferencia de aproximadamente 12 horas (ver Tabla 1). La dosis se debe ajustar en función del peso durante el curso del tratamiento.

Tabla 1: Dosis de Ofev y recomendación de dosis reducida en miligramos (mg) en función del peso corporal en kilogramos (kg) para pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años de edad

Intervalo de peso	**Dosis de Ofev**	**Dosis reducida de Ofev***
13,5**-22,9 kg	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día	25 mg (una cápsula de 25 mg) dos veces al día
23,0-33,4 kg	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día
33,5-57,4 kg	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día
57,5 kg o más	150 mg (una cápsula de 150 mg o seis cápsulas de 25 mg) dos veces al día	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día
*__La dosis reducida__ se recomienda en niños y adolescentes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y para el manejo de reacciones adversas en la población pediátrica. Para más información sobre el manejo de las reacciones adversas al medicamento, ver más arriba.		
**__Peso inferior a 13,5 kg__: Se debe interrumpir el tratamiento si el peso del paciente disminuye por debajo de 13,5 kg.		

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para manejar los efectos adversos (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).

Insuficiencia hepática
En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), la dosis recomendada de Ofev es de 100 mg dos veces al día, administrado con aproximadamente 12 horas de diferencia. En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se recomienda una dosis inicial reducida (ver tabla 1). En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas.
La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática clasificada como Child-Pugh B y C. No se recomienda tratar con Ofev a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de nintedanib en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento de niños menores de 6 años de edad con nintedanib. Nintedanib no se ha estudiado en pacientes con un peso inferior a 13,5 kg y, por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.1).

Forma de administración
Ofev se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas. La cápsula no se debe abrir ni partir (ver sección 6.6). Las cápsulas de Ofev se pueden tomar con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudin de chocolate, y se deben tragar inmediatamente sin masticarlas para garantizar que las cápsulas permanezcan intactas.

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6).
- Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos gastrointestinales
Diarrea
En los ensayos clínicos, la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa fue de intensidad de leve a moderada y se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida o a la dosis completa (ver sección 4.2). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Náuseas y vómitos
Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. En ensayos clínicos, las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 2,1 % de los pacientes y los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 1,4 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El

tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida o a la dosis completa (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Función hepática
La seguridad y la eficacia de Ofev no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Ofev no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de Ofev (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por el fármaco con el tratamiento con nintedanib, incluido daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los episodios hepáticos ocurren en los tres primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y durante el primer mes de tratamiento con Ofev. Después, se debe supervisar a los pacientes a intervalos regulares durante los siguientes dos meses de tratamiento y de ahí en adelante de forma periódica, por ejemplo, en cada visita del paciente o siempre que esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina [FA] en sangre, gamma-glutamiltransferasa [GGT], ver sección 4.8) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ofev, así como supervisar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa o reiniciar a una dosis reducida, que después se podrá aumentar a la dosis completa (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, como es la ictericia, el tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

Los pacientes adultos con bajo peso corporal (< 65 kg), los pacientes de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal con la edad del paciente, lo cual puede también aumentar el riesgo de desarrollar un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda realizar una supervisión estrecha en pacientes con estos factores de riesgo.

Función renal
Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib (ver sección 4.8).
Los pacientes deben ser supervisados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis).

Hemorragia
La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia.
Los pacientes con riesgo conocido de presentar hemorragia, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria a la hemorragia o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los ensayos clínicos. Se han notificado episodios de hemorragia no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización (incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar hemorragia). Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Ofev si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

Episodios tromboembólicos arteriales
Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos

clínicos.
En los ensayos clínicos en pacientes adultos, los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia (2,5 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 0,9 % con placebo en el ensayo INBUILD; 0,7 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). En los ensayos INPULSIS, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo tratado con Ofev (1,6 %) que en el grupo tratado con placebo (0,5 %), mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de Ofev y de placebo. En el ensayo INBUILD, se observó infarto de miocardio con una frecuencia baja: 0,9 % con Ofev y 0,9 % con placebo. En el ensayo SENSCIS, se observó infarto de miocardio con una baja frecuencia en el grupo de placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo de Ofev.
Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Aneurismas y disecciones arteriales
El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Ofev, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Tromboembolismo venoso
En los ensayos clínicos, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir episodios tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica
En los ensayos clínicos en pacientes adultos, la frecuencia de los casos de perforación fue de hasta el 0,3 % en ambos grupos de tratamiento. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales y casos de colitis isquémica, algunos de ellos mortales, durante el periodo de poscomercialización. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. El tratamiento con Ofev se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal o una colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con Ofev tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

Proteinuria en rango nefrótico y microangiopatía trombótica
En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en el periodo poscomercialización.
El SEPR es un trastorno neurológico (confirmado mediante una imagen por resonancia magnética) que puede manifestarse con cefalea, hipertensión, alteraciones visuales, convulsiones, letargo, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas y que puede ser mortal. Se han notificado casos de SEPR con otros inhibidores del VEGF.
Si se sospecha un SEPR, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib. No hay experiencia sobre el reinicio del tratamiento con nintedanib en pacientes que han experimentado previamente SEPR, por lo que la decisión se basará en el criterio del médico.

Hipertensión
La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

Hipertensión pulmonar
Los datos sobre el uso de Ofev en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados.
Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco $\leq$ 2 l/min/m^2 o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENSCIS.
Ofev no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una supervisión estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas
En los ensayos clínicos, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Así pues, el tratamiento con Ofev solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Administración conjunta con pirfenidona
En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 5.2). Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT
En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib (ver sección 5.1). Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica
Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave, en personas con alergia a la soja (ver sección 4.3). Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones graves a los preparados de soja.

Población pediátrica
Los datos sobre el uso de nintedanib en pacientes pediátricos se limita a un pequeño subgrupo de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes (ver sección 5.1). Este subgrupo no cubre todas las

etiologías asociadas a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva en pacientes pediátricos.

Existen más dudas sobre la magnitud del beneficio del tratamiento en pacientes pediátricos que en adultos.

En los pacientes pediátricos también se deben seguir las precauciones anteriormente indicadas para pacientes adultos.

Para las recomendaciones específicas de reducción de la dosis en la población pediátrica, ver Tabla 1.

A continuación se detallan las particularidades para la población pediátrica:

Desarrollo y crecimiento óseos
Se observaron alteraciones reversibles en los cartílagos epifisarios en estudios preclínicos (ver sección 5.3). En el ensayo clínico pediátrico, no se observaron reducciones significativas de la tasa de crecimiento durante el tratamiento con nintedanib. Sin embargo, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.
Se debe supervisar periódicamente el crecimiento y se recomienda evaluar la alteración de los cartílagos epifisarios mediante un estudio de imagen ósea anual en pacientes que tengan las epífisis abiertas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que presenten signos de afectación del crecimiento o de alteraciones de los cartílagos epifisarios.

Trastornos del desarrollo dental
Se observaron trastornos del desarrollo dental en estudios preclínicos (ver sección 5.3). En el ensayo clínico pediátrico, no se confirmó el riesgo de trastornos del desarrollo dental.
Como medida de precaución se debe realizar periódicamente un examen dental bucal al menos cada 6 meses hasta la finalización del desarrollo de la dentición.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glicoproteína-P (gp-P)
Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). La administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la C_{max} en un estudio específico de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la C_{max} en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Ofev, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso supervisar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad de nintedanib. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Ofev (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

Enzimas del citocromo (CYP)
Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido, glucurónido de BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales (ver sección 5.2). Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.

Administración conjunta con otros medicamentos
La administración conjunta de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa (ver sección 5.2).

La administración conjunta de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción
Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con Ofev que eviten quedarse embarazadas mientras reciban dicho tratamiento y que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos al inicio del tratamiento, durante el mismo y al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Nintedanib no afecta de manera relevante a la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel (ver sección 5.2). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse reducida por los vómitos y/o la diarrea u otras situaciones en las que la absorción pueda verse afectada. Se debe advertir a las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estas situaciones que utilicen un método anticonceptivo alternativo altamente efectivo.

Embarazo
No existe información sobre el uso de Ofev en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo (ver sección 4.3) y se deben realizar pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con Ofev, según proceda.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Ofev.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Ofev, se debe suspender el tratamiento y la paciente debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto.

Lactancia
No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna.
Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (≤ 0,5 % de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ofev.

Fertilidad
Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de afectación de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ofev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Ofev.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas
La Tabla 2 incluye un resumen de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA y la categoría de frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Resumen de las RAM por categoría de frecuencia

	Frecuencia		
Término preferido del **sistema de clasificación de órganos**	**Fibrosis pulmonar idiopática**	**Otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo**	**Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Apetito disminuido	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Deshidratación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos			
Infarto de miocardio	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares			
Hemorragia (ver sección 4.4)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Daño hepático inducido por el fármaco	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato	Frecuente	Frecuente	Frecuente

aminotransferasa (AST)			
Aumento de la gamma-glutamil-transferasa (GGT)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alopecia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
Proteinuria	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas específicas

Diarrea
En los ensayos clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue el acontecimiento gastrointestinal más frecuente notificado. En la mayoría de los pacientes, el episodio fue de intensidad de leve a moderada. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que esta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). En la Tabla 3 se muestra una descripción general de los episodios de diarrea notificados en los ensayos clínicos:

Tabla 3: Diarrea en los ensayos clínicos a lo largo de 52 semanas

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrea	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrea grave	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrea que da lugar a la reducción de la dosis de Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrea que da lugar a la suspensión de Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Aumento de las enzimas hepáticas
En los ensayos INPULSIS, el aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % frente al 2,6 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo INBUILD, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 22,6 % frente al 5,7 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo SENSCIS, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 13,2 % frente al 3,1 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta.
Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2, respectivamente.

Hemorragia
En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron hemorragia fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con Ofev o similar entre los grupos de tratamiento (10,3 % con Ofev

frente al 7,8 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 11,1 % con Ofev frente al 12,7 % con placebo en el ensayo INBUILD; 11,1 % con Ofev frente al 8,3 % con placebo en el ensayo SENSCIS). El acontecimiento de hemorragia notificado más frecuente fue epistaxis no grave. Se produjeron acontecimientos de hemorragia graves con una frecuencia baja en los dos grupos de tratamiento (1,3 % con Ofev frente al 1,4 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 1,5 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,4 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). Los acontecimientos de hemorragia del periodo de poscomercialización afectan, entre otros, al aparato gastrointestinal, al aparato respiratorio y al sistema nervioso central, siendo los más frecuentes los acontecimientos gastrointestinales (ver sección 4.4).

Proteinuria
En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron proteinuria fue baja y similar entre los grupos de tratamiento (0,8 % con Ofev frente al 0,5 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 1,5 % con Ofev frente al 1,8 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,0 % con Ofev frente al 0,0 % con placebo en el ensayo SENSCIS). No se ha notificado síndrome nefrótico en los ensayos clínicos. En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Los datos sobre la seguridad de nintedanib en pacientes pediátricos son limitados.
Se trató a un total de 39 pacientes de 6 a 17 años de edad en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración, seguido de un tratamiento abierto con nintedanib de duración variable (ver sección 5.1). Coincidiendo con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos con FPI, otras EPI fibrosantes crónicas con fenotipo progresivo y EPI-ES, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con nintedanib durante el periodo controlado con placebo fueron diarrea (38,5 %), vómitos (26,9 %), náuseas (19,2 %), dolor abdominal (19,2 %) y cefalea (11,5 %).

Los trastornos hepatobiliares notificados con nintedanib durante el periodo controlado con placebo fueron lesión hepática (3,8 %) y aumento en los parámetros de la función hepática (3,8 %). Debido a que los datos son limitados, no está claro si el riesgo de lesión hepática inducida por el fármaco es similar en niños y en adultos (ver sección 4.4).

Basándose en los hallazgos preclínicos, se vigilaron como posibles riesgos el desarrollo óseo, dental y del crecimiento en el ensayo clínico pediátrico (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

El porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos aparecidos durante el tratamiento en el cartílago epifisario fue similar entre los grupos de tratamiento en la semana 24 (7,7 % en ambos grupos de tratamiento). Hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos fue del 11,5 % con nintedanib/nintedanib y del 15,4 % con placebo/nintedanib.

El porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos aparecidos durante el tratamiento en el examen dental o en el estudio de imagen fue del 46,2 % en el grupo de nintedanib y del 38,5 % en el grupo de placebo hasta la semana 24. Hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos fue del 50,0 % con nintedanib/nintedanib y del 46,2 % con placebo/nintedanib.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos. Existen dudas en relación con el posible efecto en el crecimiento, el desarrollo dental, la pubertad y el riesgo de lesión hepática.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Ofev. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01EX09

Mecanismo de acción
Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las cinasas Lck (proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa lyn), Src (proteína tirosina cinasa protooncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estas cinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Efectos farmacodinámicos
En los estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos que se supone que participan en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de mediadores profibróticos de las células monocíticas de sangre periférica y la polarización de los macrófagos a macrófagos activados de forma alternativa. Se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos fundamentales en la fibrosis de los órganos, la proliferación y la migración de los fibroblastos y la transformación al fenotipo de miofibroblasto activo y la secreción de matriz extracelular. En los estudios realizados en animales con múltiples modelos de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis de órganos, nintedanib ha demostrado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, la piel, el corazón, el riñón y el hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la remodelación vascular pulmonar reduciendo la proliferación de las células de músculo liso vascular, el grosor de las paredes de los vasos pulmonares y el porcentaje de vasos pulmonares ocluidos.

Eficacia clínica y seguridad

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con FPI en dos ensayos con diseño idéntico de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (INPULSIS-1 [1199.32] e INPULSIS-2 [1199.34]). Los pacientes con una CVF basal prevista inferior al 50 % o un factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO, corregido para la hemoglobina) prevista inferior al 30 % en el nivel basal se excluyeron de los ensayos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 entre el tratamiento con Ofev 150 mg y el tratamiento con placebo dos veces al día durante 52 semanas.

La variable primaria fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF). Las variables secundarias clave fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

Tasa anual de pérdida de la CVF
La tasa anual de pérdida de la CVF (en ml) se redujo significativamente en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue coincidente en ambos ensayos. Ver los resultados de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 4.

Tabla 4: Tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

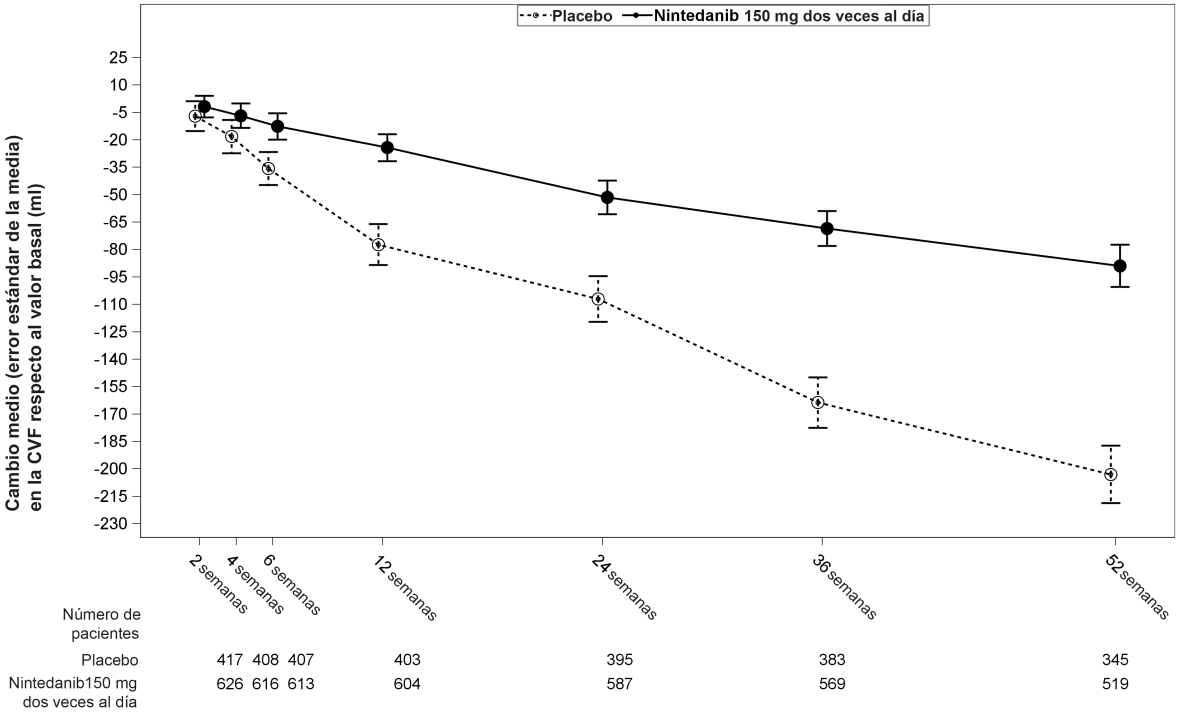
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSI-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Pérdida[1] (error estándar) en el transcurso de 52 semanas	–239,9 (18,71)	–114,7 (15,33)	–207,3 (19,31)	–113,6 (15,73)	–223,5 (13,45)	–113,6 (10,98)
Comparación con el placebo						
Diferencia[1]		125,3		93,7		109,9
IC del 95 %		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Valor de *p*		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

[1] Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.
IC: intervalo de confianza

En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltan datos en la semana 52, la pérdida de la CVF después del último valor observado sería la misma que en todos los pacientes tratados con placebo, la diferencia ajustada en la tasa anual de pérdida entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (IC del 95 %: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (IC del 95 %: 37,6, 129,0) en el ensayo INPULSIS-2.

Ver en la Figura 1 la evolución del cambio respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los dos grupos de tratamiento basándose en el análisis conjunto de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Cambio medio (error estándar de la media [EEM]) respecto al valor basal (ml) observado en la CVF a lo largo del tiempo; estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos



bid = dos veces al día

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

En ambos ensayos INPULSIS, la proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida absoluta en la CVF prevista inferior al 5 % (un umbral indicador del aumento del riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. En los análisis que utilizaron un umbral conservador del 10 % se observaron resultados similares. Ver los resultados de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 5.

Tabla 5: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Umbral del 5 %						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparación con el placebo						
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)		1,85		1,79		1,84
IC del 95 %		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Valor de p[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
Umbral del 10 %						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparación con el placebo						
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)		1,91		1,29		1,58
IC del 95 %		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Valor de p[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida absoluta superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

[2] Basándose en una regresión logística.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte)

Desde el punto de vista estadístico, en ambos ensayos INPULSIS, el riesgo de progresión fue significativamente menor en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo. En el análisis conjunto, el cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,60, lo que indica una reducción de un 40 % del riesgo de progresión en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Tabla 6: Frecuencia de pacientes con ≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte en el transcurso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación con el placebo[1]						
Valor de *p*[2]		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (*hazard ratio*)[3]		0,53		0,67		0,60
IC del 95 %		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba del orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52

En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el valor basal de la puntuación del CRSG fue de 39,51 en el grupo tratado con nintedanib y de 39,58 en el grupo tratado con placebo. El cambio medio calculado desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total del CRSG fue menor en el grupo tratado con nintedanib (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de –1,43 (IC del 95 %: –3,09, 0,23; $p = 0,0923$). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica un empeoramiento menor en comparación con el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron un riesgo de una primera exacerbación aguda numéricamente menor que los que fueron tratados con placebo. Ver los resultados de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 7.

Tabla 7: Frecuencia de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas y análisis del tiempo hasta la primera exacerbación basándose en los episodios descritos por el investigador en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo[1]						
Valor de *p*[2]		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (*hazard ratio*)[3]		1,15		0,38		0,64
IC del 95 %		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba del orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

En un análisis preespecificado de sensibilidad, la frecuencia de pacientes con al menos una exacerbación adjudicada en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo tratado con placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo transcurrido hasta los episodios de exacerbación adjudicados que utilizó los datos conjuntos obtuvo un cociente de riesgos (*hazard ratio*) de 0,32 (IC del 95 %: 0,16, 0,65; $p = 0,0010$).

Análisis de supervivencia

En el análisis conjunto preespecificado de los datos de supervivencia de los ensayos INPULSIS, la mortalidad global en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (5,5 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). El análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte dio lugar a un cociente de riesgos (*hazard ratio*) de 0,70 (IC del 95 %: 0,43, 1,12; $p = 0,1399$). Los resultados de todas las variables de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea a favor de nintedanib.

Tabla 8: Mortalidad por todas las causas en el transcurso de 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación con el placebo[1]						
Valor de *p*[2]		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (*hazard ratio*)[3]		0,63		0,74		0,70
IC del 95 %		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba del orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

Tratamiento a largo plazo con Ofev en pacientes con FPI (INPULSIS-ON)
En un estudio de extensión abierto de Ofev se incluyó a 734 pacientes con FPI. Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas en un ensayo INPULSIS recibieron tratamiento abierto con Ofev en el ensayo de extensión INPULSIS-ON. La mediana del tiempo de exposición en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS e INPULSIS-ON fue de 44,7 meses (intervalo 11,9-68,3). Entre las variables exploratorias de la eficacia se encuentra la tasa anual de pérdida de la CVF durante 192 semanas, que fue de −135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y que fue consistente con la tasa anual de pérdida de la CVF en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos de fase III INPULSIS (−113,6 ml al año). El perfil de acontecimientos adversos de Ofev en el ensayo INPULSIS-ON fue consistente con el observado en los ensayos de fase III INPULSIS.

Pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (INSTAGE)
INSTAGE fue un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de grupos paralelos en pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (DLCO prevista ≤ 35 %) durante 24 semanas. Fueron tratados con Ofev en monoterapia 136 pacientes. El resultado de la variable primaria mostró una reducción en la puntuación total del Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) de –0,77 unidades en la semana 12, basada en el cambio medio ajustado respecto al valor basal. Una comparación *post hoc* demostró que la disminución de la CVF en estos pacientes fue consistente con la disminución de la CVF en los pacientes con enfermedad menos avanzada y tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS de fase III.
El perfil de seguridad y tolerabilidad de Ofev en los pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar fue consistente con el observado en los ensayos INPULSIS de fase III.

Datos adicionales del ensayo de fase IV INJOURNEY con Ofev 150 mg dos veces al día y pirfenidona como tratamiento complementario
Se ha investigado el tratamiento conjunto con nintedanib y pirfenidona en un ensayo exploratorio, abierto y aleatorizado de nintedanib 150 mg dos veces al día con pirfenidona como tratamiento complementario (ajustada a 801 mg tres veces al día) en comparación con nintedanib 150 mg dos veces al día en monoterapia en 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes con reacciones adversas gastrointestinales desde el inicio del estudio hasta la semana 12. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron frecuentes y en línea con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, notificadas en pacientes tratados con pirfenidona añadida a nintedanib frente a nintedanib en monoterapia, respectivamente.
La media (EE) de los cambios absolutos de la CVF con respecto al valor basal en la semana 12 fue de

−13,3 (17,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib con pirfenidona como tratamiento complementario (n = 48) en comparación con −40,9 (31,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib en monoterapia (n = 44).

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

La eficacia clínica de Ofev se ha estudiado en pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (INBUILD). Se excluyó a pacientes con FPI. Se seleccionó a pacientes con un diagnóstico clínico de EPI fibrosante crónica si presentaban fibrosis relevante (> 10 % de características fibróticas) en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y signos clínicos de progresión (definida como pérdida de la CVF ≥ 10 %, pérdida de la CVF ≥ 5 % y < 10 % junto con un empeoramiento de los síntomas o de los estudios de imagen torácica, o empeoramiento de los síntomas y de los estudios de imagen torácica, en los 24 meses previos a la selección). Los pacientes tenían que tener una CVF igual o superior al 45 % del valor previsto y una DLCO de entre el 30 % y menos del 80 % del valor previsto. Los pacientes tenían que haber experimentado progresión a pesar del tratamiento considerado apropiado en la práctica clínica para la EPI relevante del paciente.

Se aleatorizó a un total de 663 pacientes en una relación de 1:1 para recibir Ofev 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante al menos 52 semanas. La mediana de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 17,4 meses y la media de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó en función del patrón fibrótico observado en la TCAR valorado por evaluadores centrales. Se aleatorizó a 412 pacientes con un patrón fibrótico de tipo neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR y a 251 pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR. Se definieron dos poblaciones coprincipales para los análisis de este ensayo: todos los pacientes (la población global) y los pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. Los pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR representaban la población “complementaria”.

La variable primaria fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) (en ml) en el transcurso de 52 semanas. Las variables secundarias principales fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el cuestionario *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD), el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte en el transcurso de 52 semanas, y el tiempo hasta la muerte en el transcurso de 52 semanas.

Los pacientes tenían una media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad de 65,8 (9,8, 27-87) años y un porcentaje medio de CVF previsto del 69,0 % (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos de EPI subyacente en los grupos representados en el ensayo fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), EPI autoinmunes (25,6 %), neumonía intersticial idiopática inespecífica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (17,2 %) y otras EPI (12,2 %).

El ensayo INBUILD no estaba diseñado ni tenía la potencia estadística adecuada para proporcionar evidencias de un beneficio de nintedanib en subgrupos específicos de diagnóstico. Se demostraron efectos homogéneos en los subgrupos basados en los diagnósticos de EPI. La experiencia con nintedanib en EPI fibrosantes progresivas muy raras es limitada.

Tasa anual de pérdida de la CVF

La tasa anual de pérdida de la CVF (en ml) en el transcurso de 52 semanas disminuyó de forma significativa en 107,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 9), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

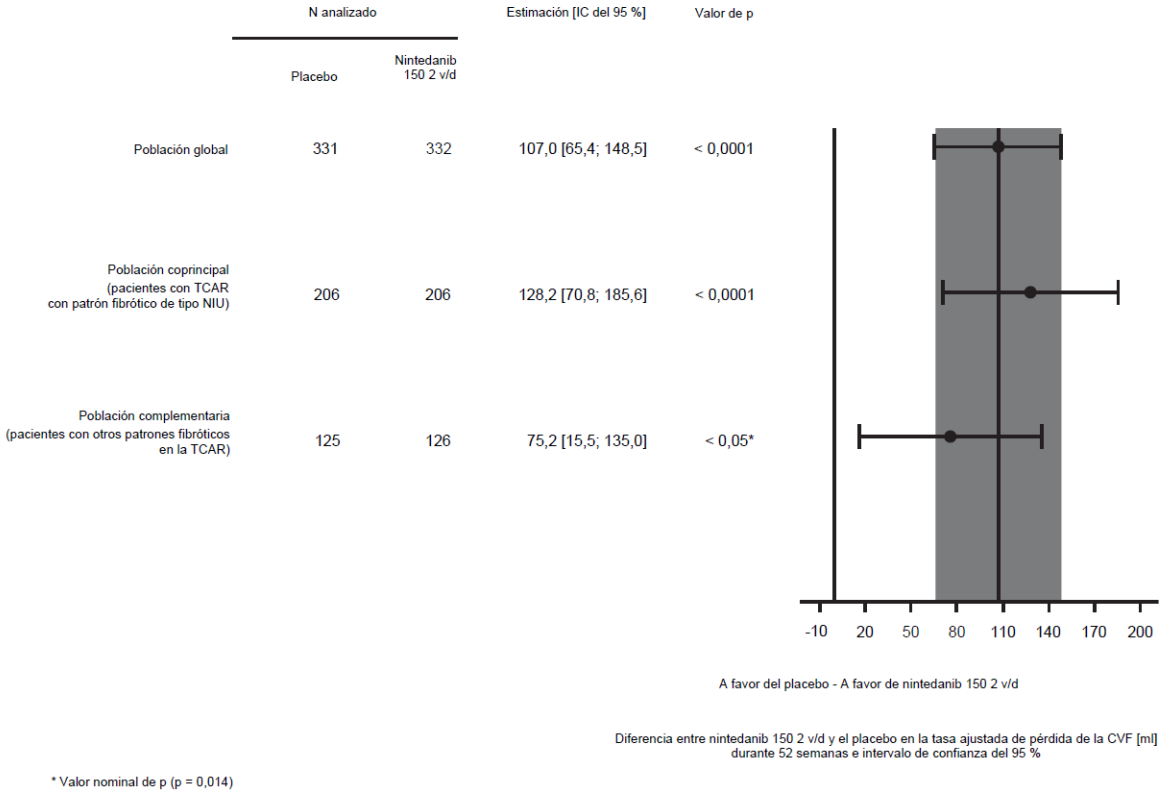
Tabla 9: Tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	–187,8 (14,8)	–80,8 (15,1)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		107,0
IC del 95 %		(65,4, 148,5)
Valor de *p*		< 0,0001

[1] Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrón en la TCAR, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo.

Se observaron resultados similares en la población coprincipal de pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. El efecto del tratamiento fue homogéneo en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR (valor de *p* de la interacción 0,2268) (Figura 2).

Figura 2: Gráfico de bosque de la tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas en las poblaciones de pacientes

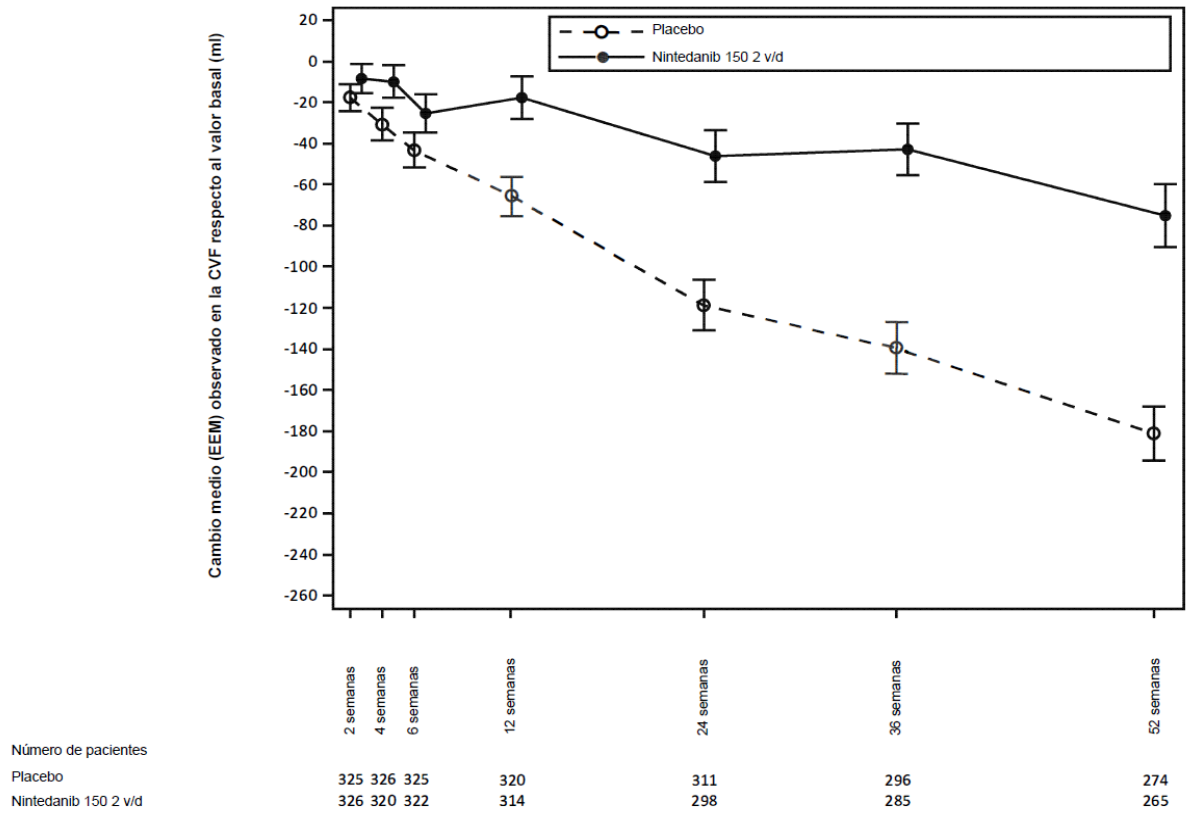


2 v/d = dos veces al día

Los resultados del efecto de Ofev en la reducción de la tasa anual de pérdida de la CVF se confirmaron en todos los análisis preespecificados de sensibilidad y se observaron resultados homogéneos en los subgrupos preespecificados de eficacia: sexo, grupo de edad, raza, porcentaje de CVF basal previsto y diagnóstico clínico de EPI subyacente original en los grupos.

En la Figura 3 se muestra la evolución del cambio de la CVF respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los grupos de tratamiento.

Figura 3: **Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas**



2 v/d = dos veces al día

Además, se observaron efectos favorables de Ofev sobre el cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52. El cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52 fue menor en el grupo tratado con nintedanib (–2,62 %) que en el grupo tratado con placebo (–5,86 %). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, valor nominal de $p < 0,0001$).

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

La proporción de pacientes que responden en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida relativa del porcentaje de CVF previsto no superior al 5 %, fue mayor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. Se observaron resultados similares en los análisis utilizando un umbral del 10 % (Tabla 10).

Tabla 10: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en el ensayo INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Umbral del 5 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)[2]		2,01
IC del 95 %		(1,46, 2,76)
Valor nominal de *p*		< 0,0001
Umbral del 10 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)[2]		1,42
IC del 95 %		(1,04, 1,94)
Valor nominal de *p*		0,0268

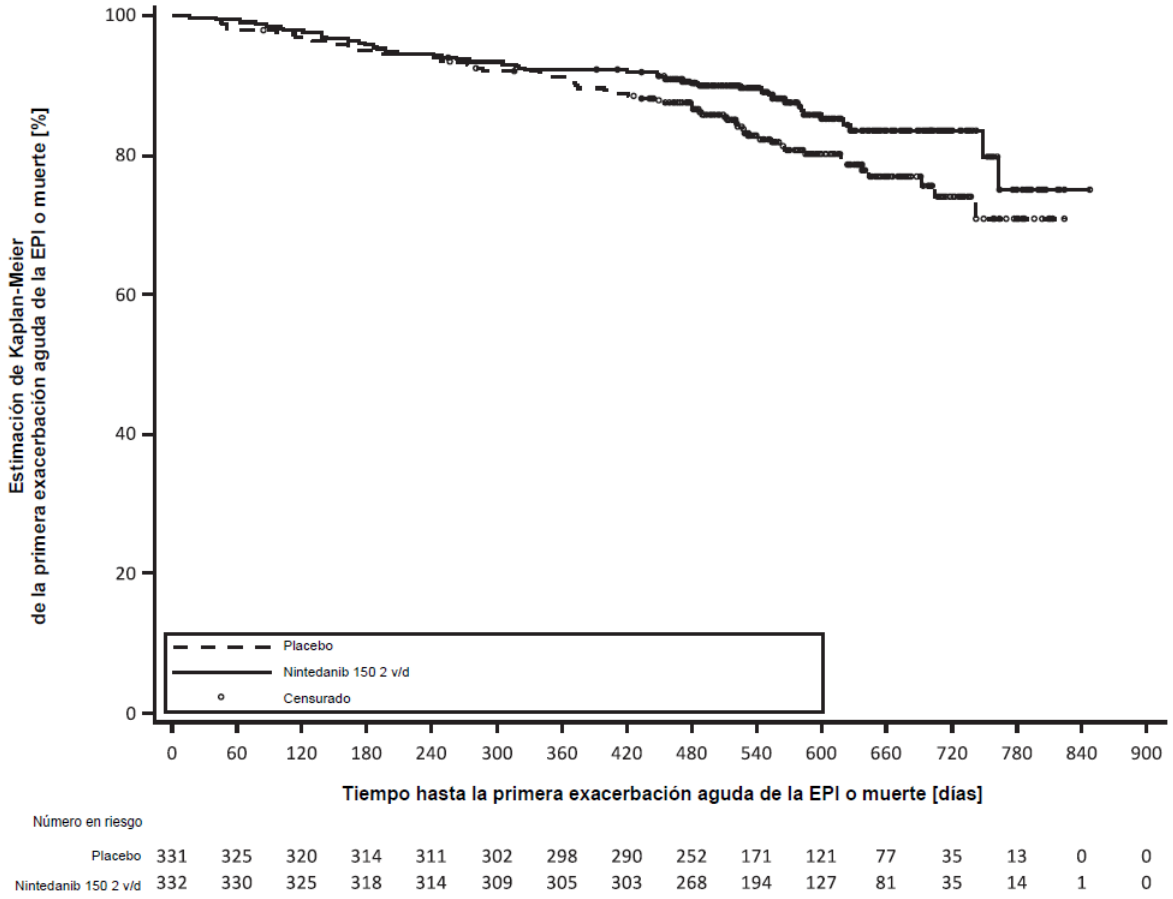
[1] Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida relativa superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes de los que no se disponía de datos a las 52 semanas se consideraron pacientes que no respondieron).

[2] Basándose en un modelo de regresión logística con el % de CVF basal previsto como covariable continua y el patrón en la TCAR como covariable binaria.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte

Durante todo el ensayo, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte fue del 13,9 % en el grupo tratado con Ofev y del 19,6 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; valor nominal de $p = 0,0387$), que indica una reducción del 33 % del riesgo de una primera exacerbación aguda de la EPI o de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo (Figura 4).

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte durante todo el ensayo



2 v/d = dos veces al día

Análisis de supervivencia
El riesgo de muerte fue menor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; valor nominal de $p = 0{,}2594$), que indica una reducción del 22 % del riesgo de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte
En el ensayo INBUILD, el riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte disminuyó en los pacientes tratados con Ofev. La proporción de pacientes con un acontecimiento fue del 40,4 % en el grupo tratado con Ofev y del 54,7 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83; $p = 0{,}0003$), que indica una reducción del 34 % del riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

Calidad de vida
El cambio medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del K-BILD a las 52 semanas fue de –0,79 unidades en el grupo tratado con placebo y de 0,55 en el grupo tratado con Ofev. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 1,34 (IC del 95 %: –0,31, 2,98; valor nominal de $p = 0{,}1115$).

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de disnea del cuestionario de síntomas *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) a las 52 semanas fue de 4,28 en el grupo tratado con Ofev en comparación con 7,81 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media

ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de –3,53 (IC del 95 %: –6,14, –0,92; valor nominal de p = 0,0081). El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de tos del cuestionario de síntomas L-PF a las 52 semanas fue de –1,84 en el grupo tratado con Ofev en comparación con 4,25 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de –6,09 (IC del 95 %: –9,65, –2,53; valor nominal de p = 0,0008).

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Se ha estudiado la eficacia clínica de Ofev en pacientes con EPI-ES en un ensayo de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (SENSCIS). Los pacientes habían sido diagnosticados de EPI-ES de acuerdo con los criterios de clasificación de ES del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2013 y con una TCAR torácica realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir Ofev 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 fueron tratados. La aleatorización se estratificó por el estado de anticuerpos antitopoisomerasa (ATA). Los pacientes individuales permanecieron con el tratamiento del ensayo ciego hasta 100 semanas (mediana de exposición a Ofev de 15,4 meses; media de exposición a Ofev de 14,5 meses).

La variable primaria fue la tasa anual de pérdida de la CVF a lo largo de 52 semanas. Las variables secundarias clave fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total del Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) en la semana 52.

En la población global, el 75,2 % de los pacientes eran mujeres. La media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad era de 54,0 (12,2, 20-79) años. En conjunto, el 51,9 % de los pacientes tenían esclerosis sistémica (ES) cutánea difusa y el 48,1 % tenían ES cutánea limitada. La media (DE) de tiempo desde la primera aparición de un síntoma no-Raynaud fue de 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes estaban en tratamiento estable con micofenolato en el momento basal (el 46,5 % con micofenolato mofetilo, el 1,9 % con micofenolato sódico, el 0,5 % con ácido micofenólico). El perfil de seguridad en pacientes con o sin micofenolato en el momento basal fue comparable.

Tasa anual de pérdida de la CVF
La tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 11), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 11: Tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	–93,3 (13,5)	–52,4 (13,8)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		41,0
IC del 95 %		(2,9, 79,0)
Valor de p		< 0,05

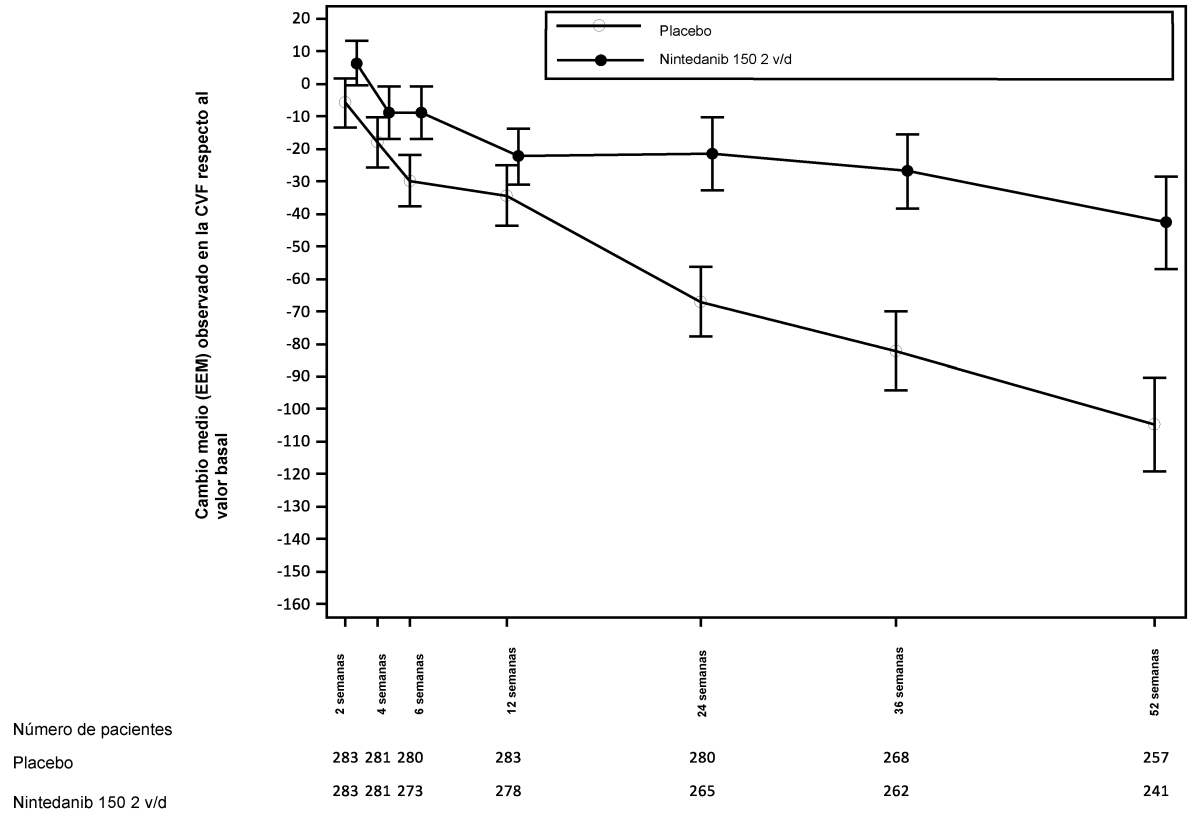
[1] Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado de ATA, sexo, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml], edad, estatura e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la intersección específica del paciente y el tiempo. Los errores en un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas de componentes de varianza.

El efecto de Ofev para reducir la tasa anual de pérdida de la CVF fue similar en los distintos análisis de sensibilidad preespecificados y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos preespecificados (p. ej., por edad, sexo y uso de micofenolato).

Además, se observaron efectos similares en otras variables de la función pulmonar, p. ej., el cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF en ml en la semana 52 (Figura 5 y Tabla 12) y la pérdida de la CVF en % prevista en el transcurso de 52 semanas (Tabla 13), lo que corrobora aún más los efectos de Ofev a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES. Además, hubo menos pacientes en el grupo de Ofev que tuvieron una pérdida absoluta de la CVF prevista > 5 % (20,6 % en el grupo de Ofev frente a 28,5 % en el grupo de placebo, cociente de posibilidades = 0,65, p = 0,0287). La pérdida relativa de la CVF en ml > 10 % fue comparable entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de Ofev frente a 18,1 % en el grupo de placebo, cociente de posibilidades = 0,91, p = 0,6842). En estos análisis, los valores de CVF ausentes en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente durante el tratamiento.

Un análisis exploratorio de los datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSCIS) sugirió que el efecto de Ofev durante el tratamiento a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES persistió pasadas las 52 semanas.

Figura 5: Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



2 v/d = dos veces al día

Tabla 12: Cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF (ml) en la semana 52

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	288
Media (DE) en el momento basal	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Cambio medio[1] (EE) respecto al valor basal en la semana 52	–101,0 (13,6)	–54,6 (13,9)
Comparación con el placebo		
Media[1]		46,4
IC del 95 %		(8,1, 84,7)
Valor de p		< 0,05

[1] Basándose en un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR), con efectos categóricos fijos de estado de ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de momento basal por visita, edad, sexo y

estatura. La visita fue la medida repetida. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante una estructura de varianzas-covarianzas no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo los pacientes con una medición basal y una medición en la semana 52).

Tabla 13: Tasa anual de pérdida de la CVF (% previsto) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	–2,6 (0,4)	–1,4 (0,4)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		1,15
IC del 95 %		(0,09, 2,21)
Valor de *p*		< 0,05

[1] Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos de tratamiento, estado de ATA, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [% previsto] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la coordenada específica del paciente y el tiempo. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas con componentes de varianza.

Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la escala mRSS en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (–2,17 [IC del 95 % –2,69, –1,65]) y el grupo de placebo (1,96 [IC del 95 % –2,48, –1,45]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de –0,21 (IC del 95 % –0,94, 0,53; $p = 0,5785$).

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (0,81 [IC del 95 % –0,92, 2,55]) y el grupo de placebo (–0,88 [IC del 95 % –2,58, 0,82]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 1,69 (IC del 95 % –0,73, 4,12; $p = 0,1711$).

Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el ensayo fue comparable entre el grupo de Ofev (N = 10; 3,5 %) y el grupo de placebo (N = 9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo condujo a un cociente de riesgos de 1,16 (IC del 95 % 0,47, 2,84; $p = 0,7535$).

Intervalo QT

En un estudio específico realizado en pacientes con cáncer de células renales, se registraron las mediciones de los intervalos QT/QTc y se demostró que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días, no prolongaron el intervalo QTcF.

Población pediátrica

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad

La seguridad y la eficacia clínica de Ofev en niños y adolescentes de 6 a 17 años con enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes clínicamente significativas se han estudiado en un ensayo de fase III exploratorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (InPedILD 1199.337).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir Ofev dos veces al día (dosis ajustadas

en función del peso, incluido el uso de una cápsula de 25 mg) o placebo equivalente durante 24 semanas, seguido de un tratamiento abierto con nintedanib de duración variable. Se permitió el uso del tratamiento habitual si el médico responsable consideraba que estaba clínicamente indicado.

Los objetivos primarios del ensayo InPedILD eran evaluar la exposición a la dosis y la seguridad de nintedanib en niños y adolescentes con EPI fibrosantes clínicamente significativas. La eficacia se evaluó únicamente como objetivo secundario.

El ensayo InPedILD incluyó a niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con EPI fibrosante clínicamente significativa y una CVF de al menos el 25 % del valor previsto. Se consideró que los pacientes tenían EPI fibrosante basándose en el hallazgo de fibrosis en dos tomografías computarizadas de alta resolución (TCAR) (una de ellas realizada en los 12 meses previos) o en el hallazgo de fibrosis en la biopsia pulmonar y en una TCAR realizada en los 12 meses previos.

Se definió enfermedad clínicamente significativa como una puntuación de Fan ≥ 3 o el hallazgo documentado de progresión clínica en cualquier periodo de tiempo. El hallazgo de progresión clínica se basó en un descenso relativo de la CVF ≥ 10 % del valor previsto, un descenso relativo de la CVF del 5-10 % del valor previsto con empeoramiento de los síntomas, empeoramiento de la fibrosis en la TCAR u otros parámetros de empeoramiento clínico atribuidos a fibrosis pulmonar progresiva (p. ej., aumento de la necesidad de oxígeno, disminución de la capacidad de difusión), aunque este no fue un requisito para la inclusión de los pacientes con una puntuación de Fan ≥ 3.

Se aleatorizó a un total de 39 pacientes (61,5 % mujeres). Características basales:

- 6-11 años: 12 pacientes; 12-17 años: 27 pacientes. La media (desviación estándar [DE]) de la edad era de 12,6 (3,3) años.
- La media (DE) del peso era de 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 años: 26,6 kg (10,4 kg); 12-17 años: 49,1 kg (16,0 kg).
- La media (DE) basal total de la puntuación Z del IMC para la edad era de –0,6 (1,8).
- La media (DE) total de la puntuación Z de la CVF en el momento basal era de –3,5 (1,9).

Los diagnósticos de EPI subyacente más frecuentes en los pacientes incluidos en el estudio eran:

- “Deficiencia de proteínas del surfactante” (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %).
- “Esclerosis sistémica” (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %).
- “Neumonitis inducida por tóxicos/radiación/fármacos” (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %).
- Se notificó “neumonitis por hipersensibilidad crónica” en 2 pacientes (nintedanib: 7,7 %).
- Los restantes diagnósticos de EPI subyacentes notificados en solo 1 paciente cada uno de ellos fueron:
    - fibrosis postrasplante de células madre hematopoyéticas
    - artritis reumatoide juvenil
    - artritis idiopática juvenil
    - dermatomiositis
    - neumonitis intersticial descamativa
    - infección por el virus de la gripe H1N1
    - enfermedad pulmonar difusa crónica dudosa
    - síndrome COPA
    - mutación del gen *COPA*
    - enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciado
    - bronquiolitis obliterante postinfecciosa
    - EPI sin especificar
    - idiopática
    - vasculopatía asociada a STING

Los resultados de las variables primarias fueron:

- **Exposición a nintedanib:**

o La exposición a nintedanib descrita como $AUC_{\tau,ss}$ basada en la toma de muestras en estado estacionario fue en general similar en niños y adolescentes y comparable al $AUC_{\tau,ss}$ observada en adultos (ver sección 5.2).

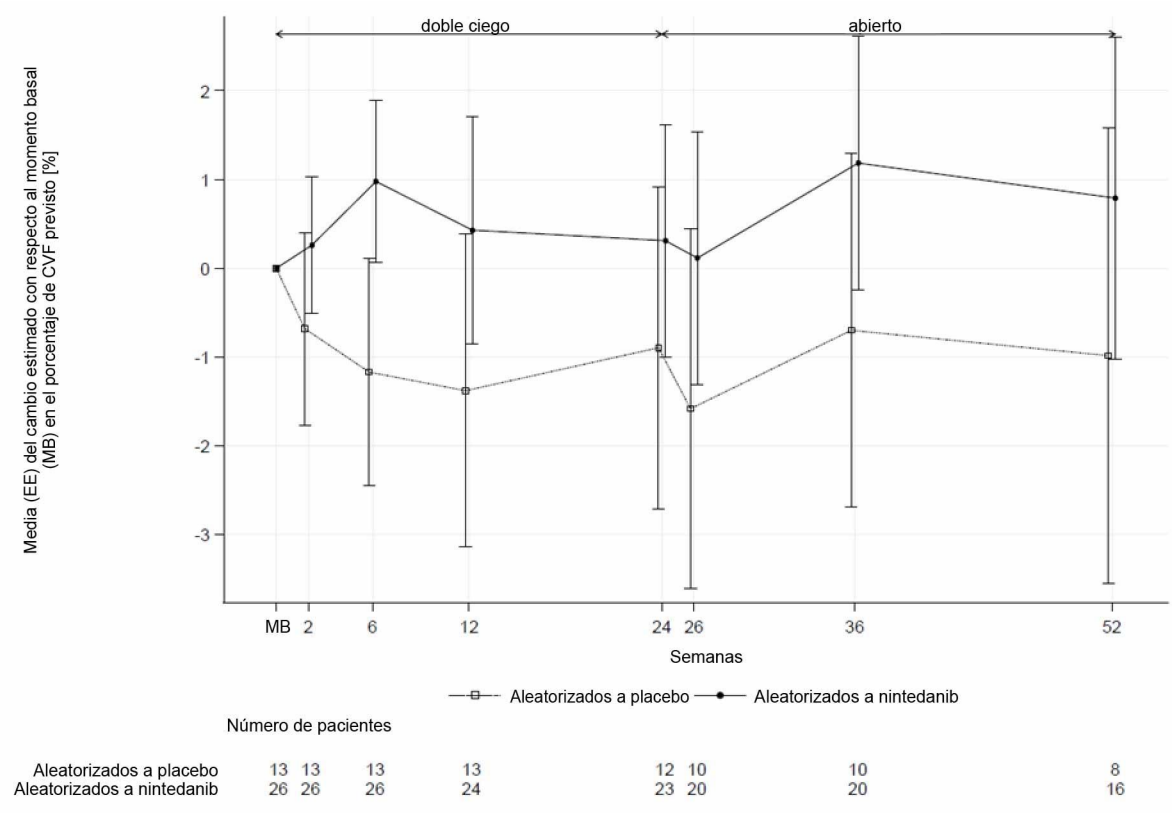
- **Acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (semana 24):**
  - o Grupo de nintedanib: 84,6 % de los pacientes (6-11 años: 75,0 %, 12-17 años: 88,9 %).
  - o Grupo de placebo: 84,6 % de los pacientes (6-11 años: 100 %, 12-17 años: 77,8 %).

Se investigó la variación del porcentaje de CVF con respecto al momento basal como variable secundaria de la eficacia. Resultados (Figura 6):

- **Semana 24:**
  - o Grupo de nintedanib: media ajustada de la variación = 0,31 (IC del 95 %: –2,36, 2,98).
  - o Grupo de placebo: media ajustada de la variación = –0,89 (IC del 95 %: –4,61, 2,82).
  - o Diferencia en el porcentaje de CVF previsto: 1,21 (IC del 95 %: –3,40, 5,81) a favor de nintedanib.
- **Semana 52:**
  - o Grupo aleatorizado a nintedanib: media ajustada de la variación = 0,79 (IC del 95 %: -2,95, 4,53).
  - o Grupo aleatorizado a placebo: media ajustada de la variación = –0,98 (IC del 95 %: -6,26, 4,30).

Para la variable del porcentaje de CVF previsto y para otras variables exploratorias de la eficacia, se observó una variabilidad alta en la respuesta al tratamiento con nintedanib en pacientes pediátricos.

Figura 6: Media (EE) ajustada de la variación absoluta con respecto al momento basal en el porcentaje de CVF previsto durante 52 semanas: conjunto tratado*



* Después de 24 semanas de tratamiento, todos los pacientes recibieron nintedanib en la parte de diseño abierto del ensayo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ofev en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de FPI.
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ofev en la población pediátrica menor de 6 años de edad en las EPI fibrosantes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Nintedanib alcanzó la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral como cápsula de gelatina blanda junto con alimentos (intervalo de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (IC del 90 %: 3,615 a 6,078) en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso. La exposición a nintedanib aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se lograron como muy tarde en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3-152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).
En un estudio *in vitro*, la mezcla de las cápsulas de nintedanib con una pequeña cantidad de compota de manzana o de pudin de chocolate durante un máximo de 15 minutos no afectó a la calidad farmacéutica. Se observó hinchamiento y deformación de las cápsulas debido a la captación de agua por la cubierta exterior de la cápsula de gelatina con un tiempo de exposición mayor al alimento blando. Por consiguiente, no cabría esperar que tomar las cápsulas con alimentos blandos alterara el efecto clínico si se toman inmediatamente.

En un estudio de biodisponibilidad relativa de dosis únicas de nintedanib en sujetos adultos varones sanos, administrado en forma de una cápsula de gelatina blanda de 100 mg o de cuatro cápsulas de gelatina blanda de 25 mg, la biodisponibilidad fue similar en ambos tratamientos.

Distribución
Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (V_{ss}: 1 050 l, 45,0 % de gCV).

La unión a proteínas *in vitro* de nintedanib en el plasma humano fue alta, con una fracción unida del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,869.

Biotransformación
La reacción metabólica prevalente para nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas uridina 5'-difosfo-glucurosiltransferasa (UGT), concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202.

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se realiza a través de las vías CYP, siendo la CYP 3A4 la enzima predominante implicada. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo detectarse en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) realizado con humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 % en comparación con aproximadamente un 25 % de ruptura de ésteres. Nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido de BIBF 1202 tampoco inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales. Por lo tanto, no cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP.

Eliminación

El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento: 1 390 ml/min, 28,8 % de gCV). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (31,5 % de gCV) después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4 % de la dosis (24,2 % de gCV) después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal fue de 20 ml/min (32,6 % de gCV). La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [^{14}C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV). La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de nintedanib se puede considerar lineal respecto al tiempo (es decir, los datos de una sola dosis pueden extrapolarse a los datos de múltiples dosis). La acumulación en el caso de múltiples administraciones fue de 1,04 veces para la C_{max} y de 1,38 veces para el AUC_{τ}. Las concentraciones mínimas de nintedanib permanecieron estables durante más de un año.

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Para obtener más información sobre el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, ver sección 4.5. Se demostró que nintedanib no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib tampoco resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibidor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con FPI, los pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, los pacientes con EPI-ES y los pacientes con cáncer. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (N = 1 191) y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P.
Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza (ver más abajo). Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes (ver sección 4.4).

Edad

La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad. El $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó en un 16 % en el caso de un paciente de 45 años y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años en comparación con un paciente con la mediana de edad de 62 años. El intervalo de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población era mayor de 75 años. Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25 % en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

Según el análisis de los datos farmacocinéticos del estudio InPedILD (1199.337), la administración oral de nintedanib conforme al algoritmo posológico basado en el peso dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. La media geométrica observada del $AUC_{\tau,ss}$ (coeficiente de variación geométrico) de las exposiciones fue de 175 ng/ml por hora (85,1 %) y 167 ng/ml por hora (83,6 %) en 10 pacientes de 6 a 11 años de edad y en 23 pacientes de 12 a 17 años de edad, respectivamente.

Los análisis de exposición-respuesta de los datos del estudio InPedILD indicaron una relación de tipo E_{max} entre la exposición y el porcentaje de CVF previsto y la puntuación Z de la CVF, respaldada por los datos en adultos. La CE_{50} para el porcentaje de CVF previsto era de 4,4 ng/ml (error estándar relativo: 28,6 %), mientras que la CE_{50} para la puntuación Z de la CVF era de 5,0 ng/ml (error estándar relativo: 75,3 %).

No se estudió nintedanib en niños y adolescentes con insuficiencia hepática.
En niños y adolescentes con EPI fibrosantes e insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh), la modelización farmacocinética poblacional indica que las reducciones de la dosis recomendadas (ver sección 4.2) darían lugar a exposiciones consistentes con las exposiciones a nintedanib en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con la dosis reducida recomendada correspondiente.

Peso corporal
Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El $AUC_{\tau,ss}$ aumentó en un 25 % en el caso de un paciente de 50 kg (percentil 5) y disminuyó en un 19 % en el caso de un paciente de 100 kg (percentil 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

Raza
La exposición media de la población a nintedanib fue un 33-50 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16-22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por el peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo intervalo que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática
En un estudio específico de fase I de dosis única y en comparación con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3-3,7 para la C_{max} y 1,2-3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta basándose en la C_{max} (IC del 90 %: 4,4-13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7-13,1) basándose en el AUC, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Tratamiento conjunto con pirfenidona
En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una dosis única de 150 mg de nintedanib antes y después del ajuste a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado estacionario (n = 20 pacientes tratados). El grupo 2 recibió tratamiento en estado estacionario con 801 mg de pirfenidona tres veces al día y fue objeto de la elaboración de un perfil farmacocinético antes y después de al menos 7 días de tratamiento conjunto con 150 mg de nintedanib dos veces al día (n = 17 pacientes tratados). En el grupo 1, los cocientes ajustados de la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 93 % (57-151 %) y del 96 % (70-131 %) para la C_{max} y el $AUC_{0\text{-}tz}$ de nintedanib, respectivamente (n = 12 para la comparación intraindividual). En el grupo 2, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (IC del 90 %) fueron del 97 % (86-110 %) y del 95 % (86-106 %) para la $C_{max,ss}$ y el $AUC_{\tau,ss}$ de pirfenidona, respectivamente (n = 12 para la comparación intraindividual).
De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con bosentán
En un estudio de farmacocinética específico, se investigó el tratamiento concomitante de Ofev con bosentán en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de Ofev antes y después de administraciones múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado estacionario. Los cocientes ajustados de la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 % fueron del 103 % [86-124 %] y del 99 % [91-107 %] para la C_{max} y el $AUC_{0\text{-}tz}$ de nintedanib, respectivamente (n = 13), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib con bosentán no alteró la

farmacocinética de nintedanib.

Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales
En un estudio farmacocinético específico, las pacientes con EPI-ES recibieron una dosis única de una combinación de 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel antes y después de una pauta de dos veces al día de 150 mg de nintedanib durante al menos 10 días. Los cocientes ajustados de la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 117 % (108-127 %; C_{max}) y del 101 % (93-111 %; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol y del 101 % (90-113 %; C_{max}) y del 96 % (91-102 %; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente (n = 15), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib no tiene ningún efecto relevante sobre la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel.

Relación exposición-respuesta
Los análisis de la relación exposición-respuesta de pacientes con FPI y otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo indicaron una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones de la ALT y/o de la AST. La dosis administrada real podría ser el mejor factor predictivo del riesgo de desarrollar diarrea de cualquier intensidad, aunque no pueda descartarse la exposición plasmática como factor determinante del riesgo (ver sección 4.4).
Para los análisis de exposición-respuesta en la población pediátrica, ver el apartado relativo a la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general
Los estudios de toxicidad de una sola dosis realizados en ratas y ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda de nintedanib. En los estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en ratas jóvenes, se observaron cambios irreversibles en el esmalte y en la dentina en los incisivos en rápido crecimiento continuo, pero no en los premolares ni en los molares. Además, se observó un engrosamiento de los cartílagos epifisarios durante las fases de crecimiento óseo, que fue reversible tras la interrupción de la administración. Estos cambios se conocen de otros inhibidores del VEGFR-2 y se pueden considerar efectos de clase.

Se observaron diarrea y vómitos, acompañados de una reducción en la ingesta de alimentos y una pérdida del peso corporal, en estudios de toxicidad con no roedores.

No se observaron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos *cynomolgus*. Se observaron aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, únicamente en monos *rhesus*.

Toxicidad para la reproducción
En el caso de las ratas, se observaron mortalidad embriofetal y efectos teratogénicos a una exposición inferior a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y en el desarrollo de las grandes arterias a niveles de exposición subterapéuticos.

En el caso de los conejos, se observaron mortalidad embriofetal y efectos teratogénicos a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos dudosos en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas, se observaron efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada.

Un estudio de la fertilidad en machos y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los machos.

En el caso de las ratas, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radiactivamente y/o sus

metabolitos se excretaron en la leche (≤ 0,5 % de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogénesis de dos años en ratones y ratas, no se obtuvieron pruebas de un potencial carcinogénico de nintedanib.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron potencial mutagénico en el caso de nintedanib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
triglicéridos de cadena media
grasa dura
lecitina (soja) (E322)

Cubierta exterior de la cápsula
gelatina
glicerol (85 %)
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión (aplicable solo a Ofev 25 mg cápsulas blandas)
goma laca
óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Ofev 25 mg cápsulas blandas
4 años

Ofev 100 y 150 mg cápsulas blandas
3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster
No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ofev 25 mg cápsulas blandas
Ofev 25 mg cápsulas blandas está disponible en los siguientes tamaños de envase:
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 cápsulas blandas en un frasco de HDPE (plástico) con cierre de rosca
- 120 cápsulas blandas en un frasco de HDPE (plástico) con cierre de rosca
- 180 cápsulas blandas en un frasco de HDPE (plástico) con cierre de rosca

Ofev 100 mg cápsulas blandas
Ofev 100 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:
- 30 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio

Ofev 150 mg cápsulas blandas
Ofev 150 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:
- 30 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En caso de entrar en contacto con el contenido de la cápsula, se deben lavar las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 4.2).
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ofev 25 mg cápsulas blandas
EU/1/14/979/009
EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg cápsulas blandas
EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg cápsulas blandas
EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015
Fecha de la última renovación: 23/septiembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALEMANIA

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
FRANCIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR**)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA BLÍSTER DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 25 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 25 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas blandas

60 × 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/009

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA FRASCO DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 25 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 25 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas blandas

60 cápsulas blandas
120 cápsulas blandas
180 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA BLÍSTER DE 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas blandas

30 × 1 cápsulas blandas
60 × 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA BLÍSTER DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas blandas

30 × 1 cápsulas blandas
60 × 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 25 mg cápsulas
nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas
nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas
nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA PARA FRASCO DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 25 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 25 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas blandas

60 cápsulas blandas
120 cápsulas blandas
180 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ofev 25 mg cápsulas blandas
nintedanib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev
3. Cómo tomar Ofev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ofev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza

Ofev contiene el principio activo nintedanib, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa, y se usa para tratar las siguientes enfermedades:

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos
La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, endurecimiento y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en adultos
Además de la FPI, hay otras enfermedades en las que el tejido de sus pulmones presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo (fibrosis pulmonar) y sigue empeorando (fenotipo progresivo). Algunos ejemplos de estas enfermedades son la neumonitis por hipersensibilidad, las EPI autoinmunes (como la EPI asociada a artritis reumatoide), la neumonía intersticial idiopática inespecífica, la neumonía intersticial idiopática inclasificable y otras EPI. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad
Se puede producir fibrosis pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial infantil. En este caso, el tejido de los pulmones de los niños y adolescentes presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores
La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia (y esclerosis sistémica juvenil en niños y adolescentes), es una enfermedad autoinmunitaria crónica rara que afecta al tejido conjuntivo en muchas partes del cuerpo. La ES causa fibrosis (cicatrización y endurecimiento) de la piel y otros

órganos internos, como los pulmones. Cuando los pulmones se ven afectados por la fibrosis, se denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, por tanto, la enfermedad se llama EPI-ES. La fibrosis en los pulmones reduce la capacidad para transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad para respirar. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev
- si está embarazada,
- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ofev
- si tiene o ha tenido problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumón o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como un ataque al corazón),
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev se interrumpirá por lo general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.
- si tiene hipertensión arterial,
- si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar Ofev.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento
- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea de forma temprana (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”);
- si tiene vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- si tiene síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago (abdomen), hemorragia o aparecen moretones con más facilidad de lo normal o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado;
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos (“perforación gastrointestinal”). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINE) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo;
- si tiene una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente;
- si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues estos podrían ser

síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas (un tipo de vaso sanguíneo);
- si tiene presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón;
- si tiene una hemorragia importante;
- si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT);
- si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial, que podrían ser síntomas de un trastorno cerebral denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Niños y adolescentes
Los niños menores de 6 años no deben tomar Ofev.
Es posible que su médico le haga exámenes dentales periódicos al menos cada 6 meses hasta la finalización del desarrollo de los dientes y que supervise su crecimiento una vez al año (estudio de imagen ósea) mientras esté tomando este medicamento.

Otros medicamentos y Ofev
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Ofev puede interaccionar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”):
- un medicamento utilizado para tratar infecciones por hongos (ketoconazol)
- un medicamento utilizado para tratar infecciones bacterianas (eritromicina)
- un medicamento que afecta a su sistema inmunitario (ciclosporina)

Los siguientes medicamentos son ejemplos que pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Ofev:
- un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- una planta medicinal utilizada para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

<u>Embarazo</u>
No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos congénitos.

Se le debe realizar una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Ofev. Consulte a su médico.

<u>Anticoncepción</u>
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar Ofev, mientras estén tomando Ofev y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento.
- Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.
- Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las píldoras anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.

- Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Ofev.

Lactancia
No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Ofev, ya que puede provocar daños al lactante.

Conducción y uso de máquinas
Ofev influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

Ofev contiene lecitina de soja
Si es alérgico a la soja o a los cacahuetes, no tome este medicamento (ver sección 2, "No tome Ofev").

3. Cómo tomar Ofev

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome las cápsulas dos veces al día con unas 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre. Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas. Se recomienda tomar las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta la cápsula (ver sección 5, "Conservación de Ofev").
Para que le resulte más sencillo tragar las cápsulas, puede tomarlas con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudin de chocolate. Trague las cápsulas inmediatamente y no las mastique para garantizar que permanezcan intactas.

Adultos
La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg dos veces al día (un total de 300 mg al día).
No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día.

Si no tolera la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día (ver posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducir la dosis diaria de Ofev. No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Su médico puede reducirle la dosis recomendada a 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día). En este caso, su médico le recetará Ofev 100 mg cápsulas para su tratamiento. No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día si su dosis diaria se ha reducido a 200 mg al día.

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada depende del peso del paciente.
Informe a su médico si en algún momento durante el tratamiento el peso del paciente es inferior a 13,5 kg.
Informe a su médico si tiene problemas de hígado.
Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis durante el curso del tratamiento.
Si no tolera la dosis diaria recomendada de Ofev cápsulas (ver los posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducir la dosis diaria de Ofev.
No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Posología basada en el peso para Ofev cápsulas en niños y adolescentes:

Intervalo de peso en kilogramos (kg)	Dosis de Ofev en miligramos (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día
23,0-33,4 kg	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día
33,5-57,4 kg	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día
57,5 kg o más	150 mg (una cápsula de 150 mg o seis cápsulas de 25 mg) dos veces al día

Si toma más Ofev del que debe
Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Ofev
No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de Ofev según la pauta establecida a la siguiente hora programada y recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev
No deje de tomar Ofev sin consultarlo antes con su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev:

Diarrea *(muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)***:**
La diarrea puede producir deshidratación: una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida.

Los siguientes efectos adversos también se han observado durante el tratamiento con este medicamento.
Consulte a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso

- Hemorragia
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

<u>Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo</u>

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Pérdida de peso
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Hemorragia
- Problemas hepáticos graves
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Hemorragia
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Fallo renal
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupción
- Picor

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Ataque cardiaco
- Pancreatitis
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes en niños y adolescentes

Los efectos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los efectos adversos en pacientes adultos.
Informe a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ofev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, en el blíster o en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.
Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Frasco: Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.
Si entra en contacto con el contenido de la cápsula, lávese las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 3, "Cómo tomar Ofev").

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ofev
- El principio activo es nintedanib. Cada cápsula contiene 25 mg de nintedanib (como esilato).
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:	triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322) (ver sección 2, "No tome Ofev")
Cubierta exterior de la cápsula:	gelatina, glicerol (85 %), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta de impresión:	goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520)

Aspecto del producto y contenido del envase
Ofev 25 mg cápsulas son cápsulas de gelatina blanda ovaladas, opacas y de color naranja (de aproximadamente 8 × 5 mm), con la impresión en un lado en negro de la cifra "25".

Existen cuatro tamaños de envase de Ofev 25 mg cápsulas:
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 cápsulas blandas en un frasco de plástico con cierre de rosca
- 120 cápsulas blandas en un frasco de plástico con cierre de rosca
- 180 cápsulas blandas en un frasco de plástico con cierre de rosca

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el paciente

Ofev 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev
3. Cómo tomar Ofev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ofev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza

Ofev contiene el principio activo nintedanib, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa, y se usa para tratar las siguientes enfermedades:

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos
La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, endurecimiento y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en adultos
Además de la FPI, hay otras enfermedades en las que el tejido de sus pulmones presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo (fibrosis pulmonar) y sigue empeorando (fenotipo progresivo). Algunos ejemplos de estas enfermedades son la neumonitis por hipersensibilidad, las EPI autoinmunes (como la EPI asociada a artritis reumatoide), la neumonía intersticial idiopática inespecífica, la neumonía intersticial idiopática inclasificable y otras EPI. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad
Se puede producir fibrosis pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial infantil. En este caso, el tejido de los pulmones de los niños y adolescentes presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores
La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia (y esclerosis sistémica juvenil en niños y adolescentes), es una enfermedad autoinmunitaria crónica rara que afecta al tejido conjuntivo en muchas partes del cuerpo. La ES causa fibrosis (cicatrización y endurecimiento) de la piel y otros

órganos internos, como los pulmones. Cuando los pulmones se ven afectados por la fibrosis, se denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, por tanto, la enfermedad se llama EPI-ES. La fibrosis en los pulmones reduce la capacidad para transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad para respirar. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev
- si está embarazada,
- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ofev
- si tiene o ha tenido problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumón o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como un ataque al corazón),
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev se interrumpirá por lo general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.
- si tiene hipertensión arterial,
- si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar Ofev.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento
- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea de forma temprana (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”);
- si tiene vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- si tiene síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago (abdomen), hemorragia o aparecen moretones con más facilidad de lo normal o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado;
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos (“perforación gastrointestinal”). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINE) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo;
- si tiene una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente;
- si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues estos podrían ser

síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas (un tipo de vaso sanguíneo);
- si tiene presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón;
- si tiene una hemorragia importante;
- si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT);
- si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial, que podrían ser síntomas de un trastorno cerebral denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Niños y adolescentes
Los niños menores de 6 años no deben tomar Ofev.
Es posible que su médico le haga exámenes dentales periódicos al menos cada 6 meses hasta la finalización del desarrollo de los dientes y que supervise su crecimiento una vez al año (estudio de imagen ósea) mientras esté tomando este medicamento.

Otros medicamentos y Ofev
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Ofev puede interaccionar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”):
- un medicamento utilizado para tratar infecciones por hongos (ketoconazol)
- un medicamento utilizado para tratar infecciones bacterianas (eritromicina)
- un medicamento que afecta a su sistema inmunitario (ciclosporina)

Los siguientes medicamentos son ejemplos que pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Ofev:
- un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- una planta medicinal utilizada para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

<u>Embarazo</u>
No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos congénitos.

Se le debe realizar una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Ofev. Consulte a su médico.

<u>Anticoncepción</u>
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar Ofev, mientras estén tomando Ofev y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento.
- Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.
- Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las píldoras anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.

- Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Ofev.

Lactancia
No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Ofev, ya que puede provocar daños al lactante.

Conducción y uso de máquinas
Ofev influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

Ofev contiene lecitina de soja
Si es alérgico a la soja o a los cacahuetes, no tome este medicamento (ver sección 2, "No tome Ofev").

3. Cómo tomar Ofev

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome las cápsulas dos veces al día con unas 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre. Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas. Se recomienda tomar las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta la cápsula (ver sección 5, "Conservación de Ofev").
Para que le resulte más sencillo tragar las cápsulas, puede tomarlas con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudin de chocolate. Trague las cápsulas inmediatamente y no las mastique para garantizar que permanezcan intactas.

Adultos
La dosis recomendada es una cápsula de 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día).
No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día.

Si no tolera la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día (ver posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede recomendarle que deje de tomar este medicamento. No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada depende del peso del paciente.
Informe a su médico si en algún momento durante el tratamiento el peso del paciente es inferior a 13,5 kg.
Informe a su médico si tiene problemas de hígado.
Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis durante el curso del tratamiento.
Si no tolera la dosis diaria recomendada de Ofev cápsulas (ver los posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducir la dosis diaria de Ofev.
No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Posología basada en el peso para Ofev cápsulas en niños y adolescentes:

Intervalo de peso en kilogramos (kg)	Dosis de Ofev en miligramos (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día
23,0-33,4 kg	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día
33,5-57,4 kg	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día
57,5 kg o más	150 mg (una cápsula de 150 mg o seis cápsulas de 25 mg) dos veces al día

Si toma más Ofev del que debe
Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Ofev
No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de Ofev según la pauta establecida a la siguiente hora programada y recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev
No deje de tomar Ofev sin consultarlo antes con su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev:

Diarrea *(muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)***:**
La diarrea puede producir deshidratación: una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida.

Los siguientes efectos adversos también se han observado durante el tratamiento con este medicamento.
Consulte a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso

- Hemorragia
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

<u>Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo</u>

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Pérdida de peso
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Hemorragia
- Problemas hepáticos graves
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Hemorragia
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Fallo renal
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupción
- Picor

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Ataque cardiaco
- Pancreatitis
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes en niños y adolescentes

Los efectos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los efectos adversos en pacientes adultos.
Informe a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ofev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.
Si entra en contacto con el contenido de la cápsula, lávese las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 3, "Cómo tomar Ofev").

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ofev
- El principio activo es nintedanib. Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:	triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322) (ver sección 2, "No tome Ofev")
Cubierta exterior de la cápsula:	gelatina, glicerol (85 %), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase
Ofev 100 mg cápsulas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón (de aproximadamente 16 × 6 mm), marcadas en un lado con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y la cifra "100".

Existen dos tamaños de envase de Ofev 100 mg cápsulas:
- 30 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el paciente

Ofev 150 mg cápsulas blandas
nintedanib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev
3. Cómo tomar Ofev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ofev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza

Ofev contiene el principio activo nintedanib, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa, y se usa para tratar las siguientes enfermedades:

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos
La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, endurecimiento y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en adultos

Además de la FPI, hay otros trastornos en los que el tejido de sus pulmones presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo (fibrosis pulmonar) y sigue empeorando (fenotipo progresivo). Algunos ejemplos de estos trastornos son la neumonitis por hipersensibilidad, las EPI autoinmunes (como la EPI asociada a artritis reumatoide), la neumonía intersticial idiopática inespecífica, la neumonía intersticial idiopática inclasificable y otras EPI. Ofev permite reducir la nueva cicatrización y el nuevo endurecimiento de los pulmones.

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad
Se puede producir fibrosis pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial infantil. En este caso, el tejido de los pulmones de los niños y adolescentes presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores
La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia (y esclerosis sistémica juvenil en niños y adolescentes), es una enfermedad autoinmunitaria crónica rara que afecta al tejido conjuntivo

en muchas partes del cuerpo. La ES causa fibrosis (cicatrización y endurecimiento) de la piel y otros órganos internos, como los pulmones. Cuando los pulmones se ven afectados por la fibrosis, se denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, por tanto, la enfermedad se llama EPI-ES. La fibrosis en los pulmones reduce la capacidad para transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad para respirar. Ofev ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev
- si está embarazada,
- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ofev
- si tiene o ha tenido problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumón o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como un ataque al corazón),
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev se interrumpirá por lo general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.
- si tiene hipertensión arterial,
- si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar Ofev.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento
- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea de forma temprana (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”);
- si tiene vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- si tiene síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago (abdomen), hemorragia o aparecen moretones con más facilidad de lo normal o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado;
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos (“perforación gastrointestinal”). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINE) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo;
- si tiene una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente;

- si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues estos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas (un tipo de vaso sanguíneo);
- si tiene presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón;
- si tiene una hemorragia importante;
- si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT);
- si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial, que podrían ser síntomas de un trastorno cerebral denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Niños y adolescentes
Los niños menores de 6 años no deben tomar Ofev.
Es posible que su médico le haga exámenes dentales periódicos al menos cada 6 meses hasta la finalización del desarrollo de los dientes y que supervise su crecimiento una vez al año (estudio de imagen ósea) mientras esté tomando este medicamento.

Otros medicamentos y Ofev
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Ofev puede interaccionar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4, “Posibles efectos adversos”):
- un medicamento utilizado para tratar infecciones por hongos (ketoconazol)
- un medicamento utilizado para tratar infecciones bacterianas (eritromicina)
- un medicamento que afecta a su sistema inmunitario (ciclosporina)

Los siguientes medicamentos son ejemplos que pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Ofev:
- un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- una planta medicinal utilizada para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

<u>Embarazo</u>
No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos congénitos.

Se le debe realizar una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Ofev. Consulte a su médico.

<u>Anticoncepción</u>
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar Ofev, mientras estén tomando Ofev y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento.
- Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.
- Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las píldoras anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para

valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.
- Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Ofev.

Lactancia
No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Ofev, ya que puede provocar daños al lactante.

Conducción y uso de máquinas
Ofev influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

Ofev contiene lecitina de soja
Si es alérgico a la soja o a los cacahuetes, no tome este medicamento (ver sección 2, "No tome Ofev").

3. Cómo tomar Ofev

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome las cápsulas dos veces al día con unas 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre. Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas. Se recomienda tomar las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta la cápsula (ver sección 5, "Conservación de Ofev").
Para que le resulte más sencillo tragar las cápsulas, puede tomarlas con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudin de chocolate. Trague las cápsulas inmediatamente y no las mastique para garantizar que permanezcan intactas.

Adultos
La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg dos veces al día (un total de 300 mg al día).
No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día.

Si no tolera la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día (ver posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducirle la dosis diaria de Ofev. No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Su médico puede reducirle la dosis recomendada a 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día). En este caso, su médico le recetará Ofev 100 mg cápsulas para su tratamiento. No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día si su dosis diaria se ha reducido a 200 mg al día.

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada depende del peso del paciente.
Informe a su médico si en algún momento durante el tratamiento el peso del paciente es inferior a 13,5 kg.
Informe a su médico si tiene problemas de hígado.
Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis durante el curso del tratamiento.
Si no tolera la dosis diaria recomendada de Ofev cápsulas (ver los posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducir la dosis diaria de Ofev.
No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento por sí mismo sin consultar antes a su médico.

Posología basada en el peso para Ofev cápsulas en niños y adolescentes:

Intervalo de peso en kilogramos (kg)	Dosis de Ofev en miligramos (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día
23,0-33,4 kg	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día
33,5-57,4 kg	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día
57,5 kg o más	150 mg (una cápsula de 150 mg o seis cápsulas de 25 mg) dos veces al día

Si toma más Ofev del que debe
Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Ofev
No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de Ofev según la pauta establecida a la siguiente hora programada y recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev
No deje de tomar Ofev sin consultarlo antes con su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev:

Diarrea *(muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)***:**
La diarrea puede producir deshidratación: una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida.

Los siguientes efectos adversos también se han observado durante el tratamiento con este medicamento.
Consulte a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso

- Hemorragia
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

<u>Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo</u>

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Pérdida de peso
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Hemorragia
- Problemas hepáticos graves
- Erupción
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Fallo renal
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Hemorragia
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Fallo renal
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupción
- Picor

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Ataque cardiaco
- Pancreatitis
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)
- Trastorno cerebral con síntomas tales como dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión, convulsiones u otras alteraciones neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna, con o sin hipertensión arterial (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes en niños y adolescentes

Los efectos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los efectos adversos en pacientes adultos.
Informe a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ofev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.
Si entra en contacto con el contenido de la cápsula, lávese las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 3, "Cómo tomar Ofev").

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ofev
- El principio activo es nintedanib. Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:	triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322) (ver sección 2, "No tome Ofev")
Cubierta exterior de la cápsula:	gelatina, glicerol (85 %), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase
Ofev 150 mg cápsulas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón (de aproximadamente 18 × 7 mm), marcadas en un lado con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y la cifra "150".

Existen dos tamaños de envase de Ofev 150 mg cápsulas:
- 30 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio
- 60 × 1 cápsulas blandas en blísteres precortados unidosis de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.